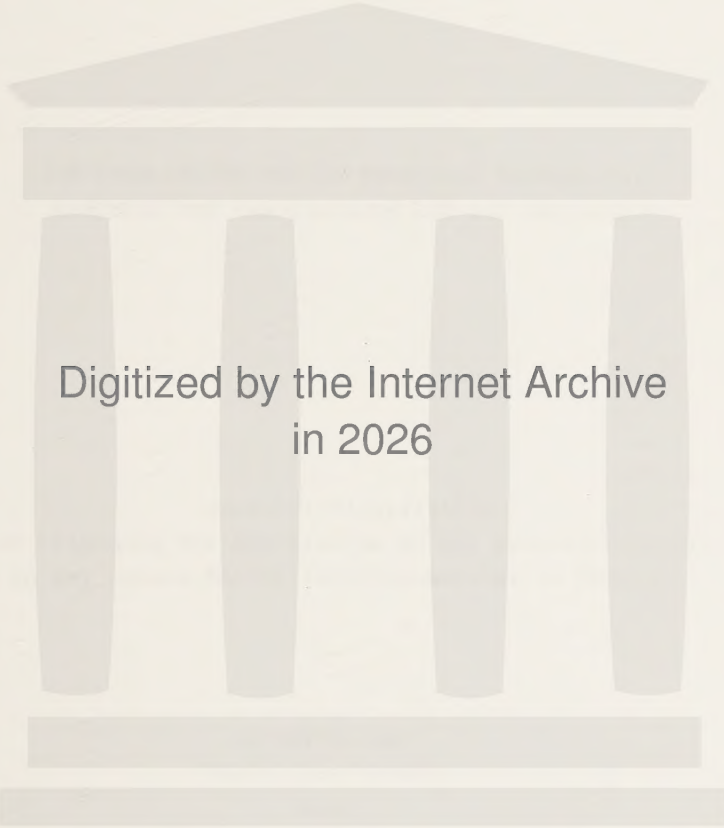


ZUR PROBLEMATIK DER
ADENOMATÖSEN HYPERPLASIE
DIAGNOSE UND KONSEQUENZEN
FÜR DIE THERAPIE

MAXIMILIAN KLIMMER

~~1984~~

Duss
München
1985



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554826_0095

Aus der Frauenklinik des Klinikum Großhadern
der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. H. Hepp

ZUR PROBLEMATIK DER ADENOMATÖSEN HYPERPLASIE
DIAGNOSE UND KONSEQUENZEN FÜR DIE THERAPIE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Maximilian Klimmer
aus
München
Jahr
1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.H.Hepp

Mitberichterstatter:

Dekan: Prof.Dr.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 12.3.1985

Inhaltsangabe

	<u>Seite</u>
I. Einführung	1
II. Fragestellung	3
III. Material und Methoden	4
1) Patientenkollektiv	
2) Pathohistologische Beurteilung	
a) Aufbereitung der Präparate	
b) Primäreinteilung der Diagnosen	
c) Zweitbeurteilung der histologischen Präparate der hysterektomierten Patientinnen	5
3) Teilkollektive	6
a) Hysterektomie	
b) Bestrahlung	7
c) Kontrollabrasio	
d) Hausärztliche Kontrolle	
IV. Ergebnisse	9
1) Häufigkeit der Hyperplasiediagnose in unserem Krankengut und weitere Maßnahmen bei Patientinnen mit adenomatöser Hyperplasie	
2) Vergleich der Erstbeurteilungen der histologischen Befunde mit den Zweit- beurteilungen	10
a) Curettagepräparate	
b) Hysterektomiepräparate	11
c) Häufigkeit der Abweichungen zwischen Erst- und Zweitbeurteilungen	13
c.a) Curettagepräparate	
c.b) Hysterektomiepräparate	

	<u>Seite</u>
3) Vergleich der histologischen Diagnosen der Abrasio mit dem in der nachfolgend durchgeführten Hysterektomie gefundenen Veränderungen - Zweitbeurteilung	14
4) Vergleich der primären Abrasiodiagnosen mit den Ergebnissen der Kontrollcurettage und der weitere Verlauf dieser Patientinnen	15
5) Der weitere Verlauf bei primär in hausärztliche Kontrolle entlassene Patientinnen	16
V. Diskussion	18
1) Häufigkeit hyperplastischer Endometriumveränderungen in verschiedenen Studien	
2) Kritische Wertung der Diskrepanz zwischen Erst- und Zweitbeurteilungen - Ursachen und Folgen	20
3) Die Nichterfassung von Karzinomen bzw. höhergradigen Atypien in Curettage bei adenomatöser Hyperplasie	28
4) Weiterer Verlauf der primär nicht hysterektomierten Fälle	31
5) Therapieempfehlungen	35
a) in der Literatur	
b) aus eigener Erfahrung	37
VI. Zusammenfassung	38
VII. Die mikroskopischen Erscheinungsbilder	40
1) die Endometriumhyperplasien	
a) drüsenarchitektonischen Veränderungen	
b) epitheliale Veränderungen	41
2) Das hochdifferenzierte Adenokarzinom des Endometriums	
3) Bildteil	42
VIII. Literaturverzeichnis	47
IX. Schlußwort	53

I. Einführung

Es wird heute angenommen, daß viele Karzinomarten nicht plötzlich, sondern in einem über unterschiedliche Zeiträume gehenden Prozeß über Vorstufen entstehen. Diese sogenannten Präkanzerosen beeinträchtigen das Leben der Patienten meist kaum. Träger dieser Veränderungen haben jedoch ein erhöhtes Risiko, nach einer Latenzzeit an einem bestimmten Karzinom zu erkranken. Andererseits ist bekannt, daß derartige Veränderungen auch ruhend persistieren oder sich wieder zurückbilden können.

Die Erkenntnis solcher Zusammenhänge haben zu Bestrebungen geführt, die Prognose von Karzinomen durch präventive Therapiemaßnahmen zu verbessern. Angestrebt wird eine Behandlung des Karzinoms bereits im Frühstadium der Tumorausbreitung bzw. im Zwischenstadium des Übergangs von einer Präkanzerose zum Karzinom oder bereits als Präkanzerose. Dies setzt einerseits eine entsprechend sichere Definition von Präkanzerosen, andererseits deren sichere Diagnostik voraus.

Während für das Zervixkarzinom hier große Fortschritte erzielt worden sind, sind beide Forderungen für das Endometriumkarzinom problematisch.

Im Jahre 1900 diskutierte Cullen (6) in seinem Buch "Cancer of the Uterus" die frühen Entwicklungsstadien des Endometriumkarzinoms. Er beschrieb dabei Veränderungen, bei deren Vorliegen ein zusätzliches Karzinom in der Umgebung vermutet werden muß. Weitere Untersuchungen erhärteten den Verdacht, daß derartige Veränderungen Präkanzerosen des Endometriumkarzinoms darstellen. Sie werden in der Literatur meist als adenomatöse oder atypische Hyperplasie bezeichnet. Manche Autoren verwenden auch den Begriff des Carcinoma in situ.

Über vier verschiedene Ansatzpunkte versuchen die "klassischen" Studien den Zusammenhang von endometrialer Hyperplasie und Karzinom zu beschreiben:

1. Retrospektive Untersuchungen

Ausgehend von Patientenkollektiven mit Endometriumkarzinom wird die Häufigkeit früherer Curettagen und das histologische Bild registriert und z.T. in Beziehung zur Latenzzeit bis zum Auftreten des Karzinoms gestellt. (1,21,33,36,45)

2. Prospektive Untersuchungen

Das weitere Schicksal von Patientinnen mit Hyperplasieformen wird verfolgt. Das untersuchte Material wurde durch Biopsie oder Abrasio gewonnen. (7,8,20,32,44,49,52)

3. Untersuchungen des Randendometrium

Bei Patientinnen mit fokalem Endometriumkarzinom wird meist anhand des Resektionspräparates die nicht karzinomatös entartete Schleimhaut beurteilt. (7,18,22,41)

4. Experimentelle Untersuchungen

Durch Einwirken kanzerogener Stoffe auf die Uterusschleimhaut von Versuchstieren und Biopsie in bestimmten Abständen wird die histogenetische Entwicklung zum Karzinom verfolgt. (2,31)

II. FRAGESTELLUNG

Die hier vorgelegte Arbeit diskutiert die diagnostischen Probleme präkanzeröser Veränderungen des Endometrium aus der Sicht des auf die Beurteilung des Pathologen angewiesenen Kliniklers. Ausgehend von der in der Routenepathologie an Curettagematerial auf das Vorliegen von Präkanzerosen des Endometriums hinweisenden Diagnosen wird das Krankengut der Frauenklinik Großhadern analysiert. Die bei dieser Analyse gewonnenen Erfahrungen werden im Vergleich zu ähnlichen in der Literatur beschriebenen Untersuchungen diskutiert.

Im Einzelnen interessierten uns folgende Fragen:

1. Wie zuverlässig ist die Diagnose adenomatöse Hyperplasie?
 - a) Welche Unterschiede ergeben sich bei der Beurteilung durch verschiedene Pathologen?
 - b) Wie häufig wird bei der Diagnose adenomatöse Hyperplasie aus dem Abrasionsmaterial ein gleichzeitig vorliegendes Endometriumkarzinom nicht erfaßt?
2. Wie ist der weitere Verlauf bei primär nicht radikal behandelten Patientinnen?

III. Material und Methoden

1. Patientenkollektiv

Die Analyse geht aus von in der Zeit vom 1.1.1975 bis 1.7.1982 an der Frauenklinik Großhadern der Ludwig Maximilians-Universität in München wegen pathologischer Blutungen durchgeführten Curettagen (n=1382). Schwangerschaftsbedingte Blutungsanomalien wurden nicht berücksichtigt. Alle Eingriffe erfolgten als vollständige, fraktionierte Abrasio in Allgemeinnarkose.

2. Pathohistologische Beurteilung

Die primär pathohistologische Beurteilung erfolgte innerhalb der "Routinehistopathologie" durch das Pathologische Institut der Ludwig Maximilians-Universität in München.

a) Aufbereitung der Präparate

Durch die unterschiedlichen Gewebeproben der Abrasio wurde meist nur eine Schnittebene, getrennt nach Zervix und Korpus, gelegt. Bei den Hysterektomiepräparaten untersuchte man mehrere Ebenen. In kritischen Fällen wurden sowohl bei den Curettage- als auch bei den Hysterektomiepräparaten Stufenschnitte angefertigt. Alle Präparate wurden mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt.

b) Primäreinteilung der Diagnosen

Die Endometriumhyperplasien wurden anhand der in der Routinediagnostik von insgesamt 6 Pathologen des Pathologischen Instituts der Ludwig Maximilians-Universität gestellten histologischen Beurteilungen in folgende Gruppen eingeteilt:

1. glanduläre und glandulär-zystische Hyperplasie (n=423)
2. adenomatöse Hyperplasie ohne Atypie (n=44)
3. adenomatöse Hyperplasie mit
 - a. geringer Atypie (n=14)
 - b. mittelgradiger Atypie (n=7)
 - c. hochgradiger Atypie (n=1)
4. adenomatöse Hyperplasie mit Verdacht auf Übergang in ein hochdifferenziertes Karzinom (n=13)

Zusätzlich wurden die in der Curettage eindeutig erkennbaren Karzinome erfaßt (n=82), sämtliche anderen Diagnosen jedoch nicht berücksichtigt.

Bei drei Befunden mit atypischer adenomatöser Hyperplasie wurde der Atypiegrad nicht näher spezifiziert. Sie finden sich in Gruppe 3b.

In Gruppe 4 sind Befunde zusammengefaßt, die der Pathologe als hochgradig atypische adenomatöse Hyperplasie mit herdförmigen Übergang in ein hochdifferenziertes Karzinom bzw. mit Verdacht auf ein schon vorliegendes Karzinom bezeichnete. Zwei Präparate wurden "Grenzbefund" zum hochdifferenzierten Adenokarzinom genannt. Die nur einmal gestellte Diagnose "Carcinoma in situ" findet sich auch in dieser Gruppe.

c) Zweitbeurteilung der histologischen Präparate der hysterektomierten Patientinnen

Bei den Patientinnen mit adenomatösen Hyperplasien (Gruppe 2,3 und 4), die als Folge dieser Diagnosen an der Frauenklinik Großhadern hysterektomiert wurden (n=42), erfolgte eine Zweitbeurteilung sowohl der Curettage- als auch der Hysterektomiepräparate. Im Gegensatz zur Erstbefundung wurde diese Zweitbeurteilung einheitlich von demselben Pathologen (Prof. Löhrs) ohne Kenntnis der Primärdiagnosen durchgeführt.

In der Zweitbeurteilung wurde jedwede gutachterliche Stellungnahme, etwa in der Form von Hinweisen oder Warnungen an den Kliniker, unterlassen. Dementsprechend entfällt in der Zweitbeurteilung Gruppe 4 (adenomatöse Hyperplasie mit fraglichem Übergang in ein hochdifferenziertes Karzinom). Prof. Löhrs legte sich in Grenzfällen fest, ob das Bild entsprechend seiner Erfahrung bereits einem Karzinom entsprach oder ihm noch die Bezeichnung adenomatöse Hyperplasie gerechtfertigt erschien.

Die Diagnosen der nicht hysterektomierten Patientinnen wurden nicht überprüft.

3) Teilkollektive

Die Patientinnen mit den histologischen Curettagediagnosen der Gruppen 2,3 und 4, entsprechend der Routinebeurteilung werden nach den Maßnahmen, die diese Diagnosen auslösten, aufgegliedert.

Weitere Maßnahmen:

- a) Hysterektomie (n=42)
- b) Bestrahlung (n=1)
- c) Kontrolle durch erneute Abrasio (n=10)
- d) Hausärztliche Kontrolle (n=25)

ad a) Hysterektomie

Sämtliche Curettage- und Hysterektomiepräparate der in der Frauenklinik Großhadern hysterektomierten Patientinnen der Gruppen 2,3 und 4, wurden nachbefundet. Die Routine-diagnosen werden mit der Zweitbeurteilung getrennt nach Hysterektomie- und Curettagepräparaten verglichen.

Ausgehend von der Zweitbeurteilung der Präparate werden dann die Curettage- den dazugehörenden Hysterektomiediagnosen zugeordnet. Hierfür werden nur Fälle aufgenommen,

die in der Zweitbeurteilung eine adenomatöse Hyperplasie ohne bzw. mit Atypie der drei Schweregrade aufwiesen (n=31). Der Zeitraum, der zwischen den beiden Eingriffen lag, wurde speziell bei den Fällen berücksichtigt, die im Hysterektomiepräparat eine schwerwiegendere Veränderung aufwiesen.

ad b) Bestrahlung

Dieser Einzelfall ist nur vollständigkeithalber hier erwähnt und spielt im Weiteren keine Rolle mehr.

Bei dieser Patientin fand sich folgende Routinediagnose:

" Deutlich atypische Hyperplasie des Endometrium, wahrscheinlich mit Übergang in ein endometriales Adenokarzinom. Für eine abschließende Beurteilung leider ungenügendes Material. "

Diese Therapieform wurde gewählt, da schon auswärts der Verdacht auf ein Karzinom geäußert wurde, sich die Patientin bereits in der Postmenopause befand und das Operationsrisiko als zu hoch eingeschätzt wurde.

ad c) Kontrollabrasio

Die Patientinnen (n=10), bei welchen von uns eine Kontrollabrasio empfohlen und im Hause durchgeführt wurde, werden in Kap. IV, 4 näher untersucht. Die Routinediagnosen der Erst- und Kontrollcurettagen werden gegenübergestellt. Über das weitere Schicksal der Patientinnen (n=8), die nicht durch eine Bestrahlung als Folge der Kontrollcurettagen definitiv behandelt wurden, wurde nach dem im nächsten Absatz beschriebenen Verfahren Auskunft eingeholt.

ad d) Hausärztliche Kontrolle

Alle Patientinnen (n=33), die nicht hysterektomiert oder einer Karzinombestrahlung (n=3) zugeführt wurden, wurden angeschrieben. Wir baten um Auskunft über erneutes Auftreten

von Symptomen und Erkrankungen des Uterus sowie über evtl. therapeutische Maßnahmen. Wenn dies der Fall war, wurden von den behandelnden Ärzten nähere Informationen (Arztbrief, histologische Befundberichte) angefordert.

Sämtliche histologischen Diagnosen beziehen sich auf die Primäreinteilung der Routinediagnostik. Auswärtige Histologien wurden nicht nachbefundet.

IV. Ergebnisse

1. Häufigkeit der Hyperplasiediagnose in unserem Krankengut und weitere Maßnahmen bei Patientinnen mit adenomatöser Hyperplasie

Tabelle I

<u>CURETTAGEN</u>	1382 = 100 %	Hysterek- tomie	Bestrah- lung	Kontroll- abrasio	Hausärztl. Kontrolle
1. glandulär- zystische Hyperplasie	423 31 %	∅	∅	∅	∅
2. adenomatöse Hyperplasie ohne Atypie	44* 3,2 %	21	-	6	16
3. adenomatöse Hyperplasie					
a. mit gering. Atypie	14	5	-	2	7
b. mit mittel- grad.Atyp.	7 1,6 %	7	-	-	-
c. mit hoch- grad.Atyp.	1 -	-	-	-	1
4. adenomatöse Hyperplasie mit fraglichem Übergang in Karzinom	13 0,9 %	9	1	2	1
5. hochdifferenz. Karzinom	82 5,9 %	∅	∅	∅	∅

∅ = nicht erfaßt

* = eine Patientin verstarb 5 Wochen nach der Abrasio an einer Pneumonie.

Die Diagnosen der Tabelle I entstammen der pathologischen Routinediagnostik.

2) Vergleich der Erstbeurteilungen der histologischen Befunde mit den Zweitbeurteilungen

a) Curettagpräparate

Tabelle II

ZWEITBEURTEILUNG						
	glandul. od. glandul.-zyst. Hyperplasie	adenom.Hyper- plasie ohne Atypie	adenom.Hyper- plasie mit geringer At.	adenom.Hyper- plasie mit mittelgr. At.	adenom.Hyper- plasie mit hochgrad. At.	hochdiff. Karzinom
3		6	5	5	1	-
-		2	2	1	-	-
1		2	1	2	-	-
-		-	-	-	-	-
-		-	-	1	3	5

ERSTBEURTEILUNG						
adenom.Hyper- plasie ohne Atypie	adenom.Hyper- plasie mit geringer At.	adenom.Hyper- plasie mit mittelgrad.At.	adenom.Hyper- plasie mit hochgrad.At.	adenom.Hyper- plasie mit fragl. Über- gang in Karzinom		
3	-	1	-	-		
-	2	2	-	-		
-	-	-	-	-		
-	-	-	-	-		

b) Hysterektomiepräparate

Tabelle III

ZWEITBEURTEILUNG

keine Hyper- plasie	gl.-zyst. Hyper- plasie	adenom. Hyperpl. ohne At.	ad. Hyper- pl.m. ger. Atypie	ad. Hyper- pl.m.mittel- gr. Atypie	ad. Hyper- pl.m.hoch- gr. Atypie	hochdiff. Karzinom
---------------------------	-------------------------------	---------------------------------	------------------------------------	--	--	-----------------------

ERSTBEURTEILUNG

keine Hyper- plasie	4	4	-	1	-	-
gl.-zyst. Hyperpl.	-	10	1	-	2	-
adenom. Hyperpl. ohne At.	-	2	1	2	2	1
ad. Hyper- pl.m.gering. Atypie	-	-	-	3	1	-
ad. Hyper- pl.m.mittel- gr. Atypie	-	-	-	-	-	-
ad. Hyper- pl.m.hochgr. Atypie	-	-	-	-	-	-
hochdiff. Karzinom	-	-	-	1	-	7

ad a) Fünfmal wurde bei einer adenomatösen Hyperplasie eine mittel-, einmal eine hochgradige Atypie nicht erwähnt. Andererseits wurde eine Atypie durch die Zweituntersuchung nicht anerkannt. Dadurch änderte sich einmal die Diagnose in glandulär-zystische Hyperplasie. Bei den adenomatösen Hyperplasien mit fraglichem Übergang in ein Karzinom wurde fünfmal das Karzinom als erwiesen angesehen (diese Fälle wiesen in der Hysterektomie eine Myometriuminfiltration auf), dreimal die Veränderung aber nur als adenomatöse Hyperplasie mit hochgradigen Atypien bezeichnet. Ein primär "Carcinoma in situ" genanntes Bild wurde als mittelgradig atypische Hyperplasie eingestuft.

ad b) Viermal wurde eine adenomatöse Hyperplasie nicht erwähnt. Zweimal war eine mittelgradige, einmal eine hochgradige Atypie primär als adenomatöse Hyperplasie ohne Atypie beschrieben worden. Eine zuerst als "atypische adenomatöse Hyperplasie, vereinbar mit Resten eines nicht infiltrierenden, oberflächlich wachsenden Karzinom" beschriebene Veränderung mußte als adenomatöse Hyperplasie mit geringer Atypie eingestuft werden.

c) Häufigkeit der Abweichungen zwischen Erst- und Zweitbeurteilungen

c.a) Curettagepräparate

Eine exakte Übereinstimmung der histologischen Diagnosen ergab sich in 10 von 40 (25%) Fällen, wobei die beiden nicht zu beurteilenden Fälle unberücksichtigt blieben.

Abweichungen, die durch eine Sekundäreinordnung in einer anderen als den beiden "Nachbardiagnosen" zustande kamen, fanden sich in ebenfalls 10 von 40 (25%) Fällen.

In 75% waren die Zweitbeurteilungen der gleichen oder direkt benachbarten ursprünglichen Diagnosegruppe zugeordnet.

c.b) Hysterektomiepräparate

Eine exakte Übereinstimmung ergab sich in 25 von 42 (60%) Fällen, eine Zuordnung in die gleiche oder Nachbargruppe in 35 von 42 (83%) Fällen. Bei 7 von 42 (17%) fand sich eine Verschiebung um mehr als eine Gruppe.

- 3) Vergleich der histologischen Diagnosen der Abrasio mit den in der nachfolgend durchgeführten Hysterektomie gefundenen Veränderungen - Zweitbeurteilung

TABELLE IV

HYSTEREKTOMIEBEFUNDE

CURETTAGEBEFUNDE						
keine hyper- plastische Veränderung	glandulär- zystische Hyperplasie	adenom. Hyperplasie ohne Atypie	adenom. Hyperplasie mit geringer At.	adenom. Hyperplasie m. mittel- gradiger At.	adenom. Hyperplasie m. hoch- gradiger At.	Karzinom
3	3	1	1(14)	2(194)	-	-
1	4	-	3	-	-	-
-	3	1	-	2	1(13)	(8 ⁺) 2(15 ⁺⁺)
-	1	-	2	1	-	-

In Tabelle IV fanden nur die Diagnosen der Zweitbeurteilung Berücksichtigung. Die Zahlen in Klammer geben den Zeitraum in Tagen zwischen den Eingriffen an.
Bei dem mit * bezeichneten Fall lag in der Hysterektomie ein oberflächlich wachsendes Karzinom vor, während bei dem zweiten Fall mit einer Latenzzeit von 15 Tagen (++) das Karzinom bereits das Myometrium infiltrierte.

Es ergaben sich in sechs von 31 ($\approx 20\%$) Fällen im Hysterektomiepräparat stärkergradige Veränderungen. Zweimal ($\approx 6\%$) mußte sogar ein Karzinom diagnostiziert werden. Hierbei betrug der Zeitraum zwischen Curettage und Hysterektomie 8 bzw. 15 Tage. Beide Patientinnen befanden sich in der Postmenopause. In 60 % der Fälle waren die Veränderungen weniger bedeutsam. In der Hälfte der Fälle fand sich keine adenomatöse Hyperplasie mehr.

4. Vergleich der primären Abrasiodiagnosen mit den Ergebnissen der Kontrollcurettage und der weitere Verlauf dieser Patientinnen.

TABELLE V

ERSTABRASIO	ZWEITABRASIO			
	keine Hyperplasie	glandul.-zyst.Hyperplasie	adenomatöse Hyperplasie ohne Atypie	Karzinom
adenomatöse Hyperplasie ohne Atypie	4(3-6)	2(5-6)	-	-
adenomatöse Hyperplasie m.geringer At.	2(1,5-6)	-	-	-
adenomatöse Hyperplasie m.fraglichem Übergang in ein Karzinom	-	-	1 ⁺ (3/4)	1 ⁺ (3/4)

In Klammern ist der Zeitraum in Monaten zwischen den beiden Eingriffen angegeben.

Die beiden mit ⁺ bezeichneten Patientinnen wurden im Anschluß an die zweite Abrasio bestrahlt.

Weitere Informationen erhielten wie von 5 der nicht bestrahlten Patientinnen. Bis zum Zeitpunkt der Nachfrage 33-38 Monate nach dem Ersteingriff hatten 4 Patientinnen keine Blutungsunregelmäßigkeiten mehr. Bei einer Patientin

traten nach 12 Monaten nochmals unstillbare Blutungen auf. Eine durchgeführte Curettage ergab keine malignes oder hyperplastisches Gewebe. Zur Blutstillung wurde eine Bestrahlung des Endometrium vorgenommen.

5) Der weitere Verlauf bei primär in hausärztliche Kontrolle entlassenen Patientinnen

TABELLE VI

ABRASIODIAGNOSE	es traten keinerlei Symptome einer Erkrankung des Uterus mehr auf	erneute Blutungs- unregelmäßigkeiten		keinerlei weiteren Informationen
		medikament. Therapie	erneute Abrasio	
adenomatöse Hyperplasie ohne Atypie	9	1	2	4
adenom.Hyper- plasie m.ger. Atypie	7	-	-	-
adenomatöse Hyperpl.m. hochgr.At.	-	-	1	-
adenom.Hyperpl. m.fragl.Über- gang in Karzinom	-	-	-	1 ⁺⁺

16 Patientinnen ging es 2-6 1/2 Jahre (im Durchschnitt: 46 Monate) nach der Diagnose einer adenomatöse Hyperplasie ohne bzw. mit geringer Atypie gut. Sie hatten keine Blutungsunregelmäßigkeiten mehr.

Die medikamentös behandelten Blutungen bei einer Patientin waren zyklisch. Nach Primosistontherapie hatte sie keine Beschwerden mehr. Die mit ⁺⁺ bezeichnete Patientin verweigerte die primär vorgeschlagene Hysterektomie.

Bei drei Patientinnen mußte wegen wieder aufgetretener Blutungsanomalien eine erneute Curettage durchgeführt werden. Die Zuordnung der entsprechenden Histologien sowie des Alters zum Zeitpunkt des Ersteingriffs und die Latenzzeit zeigt Tabelle VII.

TABELLE VII

Histologische Diagnosen		Intervall zwischen d. Eingriffen	Alter zum Zeitpunkt des 1. Eingriffs
1. Curettage	2. Curettage		
1. Herdförmige adenomatöse Hyperplasie m. geringen At.	Endometrium m. Gestageneffekt keine Hyperplasie	22 Monate	53 Jahre
2. adenomatöse Hyperplasie ohne Atypie	glandulär, herdförmig adenom. Hyperpl. ohne At.	22 Monate	52 Jahre
3. glanduläre u. adenomatöse Hyperplasie m. ausgeprägten Atypien	Adenokarzinom	12 Monate	31 Jahre

Die im Anschluß an das Ergebnis der 2. Curettage bei Fall 3, ausgeführte Hysterektomie ergab eine Invasionstiefe von 4 mm bei einer Gesamtdicke des Endometriums von 1,5 cm. Es fanden sich keine Metastasen. Diese Patientin kam zur stationären Aufnahme wegen hormonrefraktären (!) Dauerblutungen und einer Anämie von Hb 5.9 g%.

V. Diskussion

1) Häufigkeit hyperplastischer Endometriumveränderungen in verschiedenen Studien

TABELLE VIII

	Wentz 1964-68 (52)	Wentz n. 1968 (52)	Sherman (44)	Vellios (51)	Tischendorf (50)	eigene Befunde
Gesamt- kollektiv	3888	7106	12206	1212	4909	1382
zystische Hyperplasie	5,6%	4,8%	-	3,3%	22,9%	31%
adenomatöse Hyperplasie	2,9%	2,4%	2,7%	3,2%	2,5%	3,2%
atypische Hyperplasie	0,9%	1,3%	1,2%	3,3%	-	1,6% *
Carcinoma in situ	0,2%	0,1%	0,2%	0,9%	-	- **
Karzinom	2,2%	2,9%	2,6%	2,0%	-	5,3%

* Die Befunde mit adenomatöser Hyperplasie mit Atypie aller drei Stärkegrade sind hier zusammengefaßt.

** Die histologischen Diagnosen der Gruppe 4 (adenomatöse Hyperplasie mit fraglichem Übergang in ein Karzinom) sind hier nicht aufgeführt, da diese Befunde nicht mit den Definitionen von Carcinoma in situ der anderen Untersucher übereinstimmen.

In den Gesamtkollektiven wurden alle Abrasionen erfaßt, die nicht in eindeutigen Zusammenhang mit schwangerschaftsbedingten Komplikationen standen. Im Gegensatz zu unserer Untersuchung wurden nicht nur wegen Blutungsunregelmäßigkeiten durchgeführte Curettagen einbezogen, sondern auch diejenigen, die zur Sterilitätsabklärung erfolgten.

Der Vergleich dieser Studien mit den eigenen Zahlen zeigt eine deutliche Diskrepanz bei den glandulär-zystischen Hyperplasien. Diese fanden sich bei uns etwa sechsmal häufiger. Möglicherweise liegt das an der etwas großzügigen Handhabung dieser Diagnose. Es wurden auch Fälle mit dem geringsten Hinweis auf Hyperplasie aufgenommen.

Payne (38) stimmt andererseits mit den eigenen Zahlen überein. Bei 676 anlässlich funktionaler Blutungen gewonnener Gewebeproben fand er in 35,8% eine Hyperplasie.

Tischendorf (50) gibt eine Verschiebung der Häufigkeit glandulär-zystischer Hyperplasien in Zusammenhang mit benignen azyklischen Blutungen von 22,9% zwischen den Jahren 1956-61 auf 5,5% zwischen den Jahren 1971-78 an. Er begründet dies mit der Zunahme primärer Hormonbehandlung bei unregelmäßigen Blutungen in der Prämenopause.

Die gleiche Tendenz beobachteten auch Rummel et al (42). Bei 9688 Abrasionen aller Indikationen nahm der Anteil der glandulär-zystischen Hyperplasien von 27% (1950) auf 4,9% (1963) ab. Eine adenomatöse Hyperplasie fanden sie nur in 0,2%, ein Adenokarzinom in 3,5% der Fälle.

Eine deutliche Übereinstimmung ergibt sich bei den Diagnosen adenomatöse Hyperplasie (=unsere adenomat.Hyperplasie ohne Atypie) und der atypischen Hyperplasie (=unsere adenomatöse Hyperplasie mit Atypie).

Die Gruppe Carcinoma in situ hingegen ist nicht mit Gruppe 4 der Erstbeurteilung (adenomatöse Hyperplasie mit fraglichem Übergang in ein hochdifferenziertes Karzinom) identisch. Letztere beinhaltet pathologische Beurteilungen, die den Kliniker im Unklaren ließen, ob die Patientin ein Karzinom hat oder nicht.

Die Diagnose Karzinom mußte im eigenen Krankengut etwa doppelt so oft gestellt werden. Möglicherweise liegt der Grund in der anderen Zusammensetzung unseres Kollektivs (nur wegen Blutungsunregelmäßigkeiten abradierte Patientinnen). Vielleicht werden auch an der Frauenklinik Großhadern als Universität verhältnismäßig mehr Patientinnen mit Karzinomverdacht zugewiesen.

2) Kritische Wertung der Diskrepanz zwischen Erst- und Zweitbeurteilung - Ursachen und Folgen -

Der Vergleich der Erst- und Zweitbeurteilung der histologischen Präparate ergibt eine beträchtliche Zahl von Abweichungen der Diagnosen.

So findet sich eine exakte Übereinstimmung nur in 25% der Curettage- und in 60% der Hysterektomiepräparate.

Eine ganze Reihe von Faktoren spielen hierfür eine Rolle: Ein Teil der Unterschiede läßt sich auf sprachliche Probleme zurückführen. Die Diagnose "Adenomatöse Hyperplasie, gesteigerte Atypien sind nirgends erkennbar" mußte in die ursprüngliche Gruppe 2 eingeordnet werden, während folgender Befund "Adenomatöse Hyperplasie des Endometrium mit zum Teil erkennbarer geringer Atypie" in Gruppe 3a fiel. Aufgrund der Beschreibung vermutet man aber, daß kein Unterschied im Atypiegrad zwischen den beiden Gewebeproben ist. Das Fehlen gesteigerter Atypien schließt geringe nicht aus.

Weiterhin versucht der Pathologe dem Kliniker auch aus ungenügendem oder autolytischem Material noch Hinweise für eine mögliche zugrundeliegende Krankheit zu geben.

Folgende Befundbeschreibung zeigt diese Problematik:

" Ausgedehnt nekrotisches Gewebe, zum Teil noch kleine endometriale Drüsen erkennbar, Entzündungszellen, herdförmige Verkalkungen und mäßig atypische Zellen .Kritischer Bericht: Endometrium mit ausgedehnten Nekrosen, Zeichen einer adenomatösen Hyperplasie mit Atypie, möglicherweise mit einem Karzinom."

Was bedeutet die letzte Formulierung?

Ist das histologische Bild nicht klar einzuordnen, oder will der Pathologe den Kliniker warnen, da adenomatöse Hyperplasien manchmal gleichzeitig mit einem Karzinom vorliegen, wobei letzteres in der Curettage vielleicht nur nicht erfaßt wurde.

Da sich ein kontinuierliches Spektrum der histologischen Bilder von der einfachen Hyperplasie bis zum Karzinom beschreiben läßt, ist eine Einteilung in separate Gruppen künstlich. Die Begutachtung histologischer Präparate ist keine objektive Meßmethode, sondern eine Synthese unterschiedlicher Bildmerkmale zu einer Diagnose. Die Wertigkeit der einzelnen Merkmale ist einer individuellen Streuung unterworfen. Die unterschiedliche Einteilung der Präparate in Nachbargruppen unserer sehr differenzierten Einteilung ist damit zu erklären, und entspricht der Ungenauigkeit der Methode.

Berücksichtigt man diese Tatsache in der Form, daß man die Fälle zusammenfaßt, bei welchen man entweder eine exakte Zuordnung oder eine Einordnung in die benachbarten Diagnosegruppen findet, so erhöht sich die Konkordanz der beiden histologischen Beurteilungen auf 75% bei den Curettage- und 83% bei den Hysterektomiepräparaten. Berücksichtigt man allerdings bei den letzteren diejenigen Fälle nicht, die weder in der Erst- noch in der Zweitbeurteilung als adenomatöse Hyperplasie oder Karzinom anerkannt wurden, so vermindert sich auch hier die Konkordanz auf 69% (15 von 22) - entsprechend 75% bei den Curettagen.

Einige Fälle allerdings spiegeln möglicherweise die in der Literatur unterschiedlich verwendete Nomenklatur (siehe Tabelle IX) wider.

Als adenomatöse Hyperplasie wird von manchen Autoren die gesamte Palette von geringsten (etwa der glandulär-zystischen Hyperplasie) Veränderungen bis zu Bildern, die einem hochdifferenzierten Karzinom ähneln, bezeichnet (20,28). Andere beschränken diesen Begriff auf architektonische Drüsenanomalien und grenzen davon die glandulär-zystische und die atypische Hyperplasie ab (8,16,39,44,47). Atypische Hyperplasien werden wiederum teilweise alle komplexeren Hyperplasien im Gegensatz zur zystischen genannt (7,29,32), andererseits wird damit das vermehrte Auftreten epithelialer und zytologischer Unregelmäßigkeiten bezeichnet (7,28,39,44,47). Während bei manchen Autoren (8,28,39,47) mit dem Begriff der atypischen oder atypisch-adenomatösen Hyperplasie die Grenze zum hochdifferenzierten Adenokarzinom erreicht ist, schieben andere (3,16,45,51,52) noch den umstrittenen Terminus "Carcinoma in situ" dazwischen.

Auch in unseren Befunden taucht einmal dieser Begriff auf. Dieser Fall wurde bei der Zweitbeurteilung als adenomatöse Hyperplasie mit mittelgradiger Atypie eingestuft.

Im Zusammenhang mit dem Endometrium wurde dieser Terminus von Hertig et al (21) 1949 erstmals gebraucht. Sie verstehen darunter eine morphologisch besonders gut erkennbare Variante aus einer Vielzahl "irreversibler" präkanzeröser Veränderungen des Endometrium. Sie ist unter anderem charakterisiert durch einige bis viele endometriale Drüsen mit großen Zellen, die reichlich klares eosinophiles Zytoplasma enthalten. Die Kerne sind blaß mit feingranulären Chromatin. Das Färbeverhalten ist gleichmäßig. Auch Crissman et al (10) stellen das Carcinoma in situ als besondere Form einer Präkanzerose neben die atypische Hyperplasie.

Anderere Autoren (3,44,51,52) definieren ihr Carcinoma in situ gegenüber der atypischen Hyperplasie als eine Form gesteigerter Dedifferenzierung. Zum Teil beschreiben sie die pathologische

Struktur anders. So sind bei ihnen die Nuklei hyperchromatisch mit verklumptem Chromatin. Kurman et al (29) charakterisiert hingegen als Carcinoma in situ das Vorliegen ausgeprägt atypischer Zellen in normaler Endometriumarchitektur. In entsprechend strukturell veränderter Schleimhaut würden die zytologischen Merkmale ausreichen ein Karzinom zu diagnostizieren.

Besonders im direkten Grenzbereich von adenomatöser Hyperplasie und Adenokarzinom zeigten sich demnach diagnostische Probleme.

Von unseren neun Fällen der Gruppe 4 (adenomatöse Hyperplasie mit fraglichem Übergang in ein Karzinom), bei welchen für den Kliniker aus den pathologischen Befunden nicht genau zu ersehen war, ob ein Karzinom vorliegt oder nicht, wurden in der Zweitbeurteilung nur fünf als definitive Malignome anerkannt. Diese zeigten in der nachfolgenden Hysterektomie ausnahmslos eine Infiltration des Myometrium. Drei Fälle wurden in adenomatöse Hyperplasie mit hochgradigen Atypien zurückgestuft. Ein Beispiel soll dies illustrieren: Erstbeurteilung: "Adenomatöse Hyperplasie des Endometrium mit zum Teil hochgradigen Epithel-atypien, stellenweise einem hochdifferenzierten Adenokarzinom entsprechend". In der Zweitbeurteilung wurde dieser Fall in adenomatöse Hyperplasie mit hochgradigen Atypien umgeändert. In diesen Grenzsituationen steht natürlich der klinisch tätige und entscheidende Pathologe vor einer größeren Verantwortung als der wissenschaftlich Arbeitende. Ersterer darf und will auf keinen Fall ein Karzinom übersehen.

Ebenso soll der Kliniker bei Veränderungen, die selbst noch nicht Karzinom genannt werden können (siehe unten angeführte Definition von Karzinom), aber die Möglichkeit einer malignen Entartung beinhalten, auf die Notwendigkeit einer definitiven Therapie oder peniblen Überwachung aufmerksam gemacht werden. Da dem Pathologen im heutigen Alltag einer Großklinik aber die Erfahrung des die entsprechende Patientin betreuenden Kliniklers oftmals fremd ist, ist es am Sichersten ihn mit dem Hinweis auf das mögliche Vorliegen eines Karzinoms zu warnen.

Hierdurch entsteht aber die Tendenz, die Schwelle zum Karzinom immer tiefer anzusetzen und manche Präparate zu überdiagnostizieren. Der Vorschlag von Sherman und Brown (44), die adenomatösen Hyperplasien intraepitheliale Karzinome zu nennen, zielt in diese Richtung. Diese Erscheinung ist besonders im angelsächsischen Schrifttum sehr verbreitet.

Andererseits wird dadurch aber der Karzinombegriff verwässert und sind unter anderen Statistiken über Inzidenz, Mortalität sowie Therapieerfolge immer schwerer zu interpretieren. Wie ist aber nun im streng pathologischen Sinn ein beginnendes Karzinom zu definieren?

Als Schwelle zum Karzinom muß das am höchstdifferenzierte karzinomatöse Bild definiert werden, das unzweifelhaft das Myometrium infiltriert oder Metastasen gesetzt hat (29).

Bei dieser Definition bestimmt die individuelle Erfahrung maßgebend die Entscheidung in Grenzfällen. Die Problematik im Grenzbereich von Hyperplasie und Karzinom findet sich auch in der Literatur dargestellt:

Campbell (7) berichtet, daß 21% von 162 Fällen mit atypischer Hyperplasie z.T. als Hyperplasie ohne Atypie, z.T. aber als frühes Karzinom rediagnostiziert wurden.

Anmerkung: Diese Definition gibt letztendlich über die maligne Potenz einer Veränderung im Einzelfall keine Auskunft. Die histologische Karzinomdiagnose bei nicht nachgewiesener Invasion oder Zerstörung von Nachbar gewebe besagt nur, daß die Veränderung genauso aussieht wie eine andere, die sich maligne verhalten hat. Möglicherweise verbergen sich hinter diesem histologischen Bild aber mehrere "Krankheiten". Dieses Dilemma läßt sich aber mit unseren derzeitigen Methoden nicht lösen.

Crissman (10) fand bei 54 hochdifferenzierten Adenokarzinomen des Endometrium 41% als "falsch" eingestuft. Er bezeichnete 20% davon als atypische Hyperplasie.

Auch Kempson und Pokorny (26) beurteilten sekundär sieben von 22 "Adenokarzinomen" bei Frauen unter 40 Jahren als adenomatöse Hyperplasie mit unterschiedlichem Atypiegrad (viermal hoch-, zweimal mittel- und einmal geringgradig).

Bei der Überprüfung von 89 primär als hochdifferenzierte Adenokarzinome bezeichneten Fälle durch drei unabhängige namhafte Pathologen fand sich nur in 74% eine Übereinstimmung aller drei. In 17 Fällen war zumindest einer der drei der Meinung, daß es sich um eine atypische adenomatöse Hyperplasie handle (17). Es wurden hierbei nur um Biopsie- und Abrasio-präparate beurteilt.

Die unterschiedliche Benennung der Hyperplasiegrade in der Literatur:

TABELLE IX

Vellios (51)	Tavassoli (47) WHO (39)	Dallenbach-Mell- weg (11), Frick (15)	Campbell und Chamlian und Barter (7) Taylor (8)	
- zystische Hyperplasie	- zystische Hyperplasie	- glandulär-zyst. Hyperplasie	- gutartige Hyperplasie	- zystische Hyperplasie
- adenomatöse Hyperplasie	- adenomatöse Hyperplasie		- atypische Hyperplasie - Grad I	- adenomatöse Hyperplasie
- atypische Hyperplasie	- atypische Hyperplasie	- adenomatöse Hyperplasie	- Grad II - Grad III	- atypische adenomatöse Hyperplasie
- carcinoma in situ				
Sherman und Brown (44)	Beutler, Dockerty und Randall (1)	Kurman, Norris (29)	Østergaard (37)	Novak (35)
- zystische Hyperplasie	- zystische Proliferation	- adenomatöse Hyperplasie ohne Atypie	- pseudomaligne Hyperplasia adenomatosa	- genuine Hyperplasie
- adenomatöse Hyperplasie (intraepith. Karzinom I)	- glandul.hyper- pl.m.atyp.gland. Proliferation	- adenomatöse Hyperpl.m. geringer At.		
- atypische adenomatöse Hyperplasie (intraepith. Karzinom II)	- glanduläre Hyperplasie mit atyp.gland. u.atyp.epithel. Proliferation	- adenomatöse Hyperpl.m. mäßiger At.	- maligne Hyperplasia adenomatosa	- proliferative u. pseudomaligne Hyperplasieformen
- Carcinoma in situ (intraepith. Karzinom III)		- adenomatöse Hyperplasie mit schwerer Atypie		

Fortsetzung Tabelle IX

Mühlnickel und Link (32)	Gusberg und Kaplan (20)	Gore und Hertig (16)	Bühl (3)	Dallenbach-Heilw. Schmidt-Math. (12)
- glandulär- zystische Hyperplasie	- geringe adenom. Hyperplasie	- zystische Hyperplasie	- adenomatöse Hyperplasie	- adenomatöse Hyperplasie
	- mäßige adenom. Hyperplasie	- adenomatöse Hyperplasie		- Grad I - Grad II - Grad III
- atypische Hyperplasie	- ausgeprägte adenomatöse Hyperplasie	- Anaplasie	- Carcinoma in situ	
		- Carcinoma in situ		- Frühkarzinom

3) Die Nichterfassung von Karzinomen bzw. höhergradigen Atypien in der Curettage bei adenomatöser Hyperplasie.

Adenomatöse Hyperplasieformen und eindeutig als Karzinom zu bezeichnende Veränderungen liegen häufig nebeneinander im Endometrium vor. Ritzmann und Hillemanns (41) verglichen das nicht maligne veränderte Randendometrium von Karzinompatientinnen mit den histologischen Befunden einer gleichaltrigen Kontrollgruppe, die aus anderen Gründen hysterektomiert worden war. In den Altersgruppen von 45 bis 65 Jahren trat eine adenomatöse Hyperplasie im Randendometrium von Karzinomen signifikant häufiger auf als in der Kontrollgruppe. Erst bei Patientinnen über 65 Jahren zeigte sich kein Unterschied mehr. Bei 45-49 Jährigen fand sich in 31,5% eine adenomatöse Hyperplasie im Randendometrium gegenüber 4,5% in der Kontrolle. Die Häufigkeit fiel bis auf 13,4% bei den 60-65 Jährigen.

Campbell und Barter (7) fanden bei 24 Patientinnen das gleichzeitige Vorliegen von hyperplastischen Veränderungen und Karzinom. In 19 Fällen war dies schon in der Curettage entdeckt worden.

Gray und Barnes (18): Von 214 Endometriumkarzinomen wurde in 10% der Fällen auch nicht maligne Schleimhaut erfaßt. In 66% hiervon beobachteten sie eine adenomatöse oder atypische Hyperplasie. Dies war unabhängig von Prä- oder Postmenopause und Hinweisen für gesteigerten externen oder internen Östrogeneinfluß.

In einer zweiten Zusammenfassung (19) waren im Randendometrium von 192 Patientinnen, aus einem Gesamtkollektiv von 371 Karzinomfällen, in 46,3% eine glandulär-zystische und in 42,6% eine atypische Hyperplasie vorhanden.

Husslein und Schüller (22) verzeichnen in 40,1% von 501 Korpuskarzinomen eine Koinzidenz mit Hyperplasie.

Mit der vollständigen Abrasio versucht man die gesamte Lamina functionalis zu entfernen (40). Trotzdem findet sich manchmal nach der Abrasiodiagnose einer adenomatösen Hyperplasie in der nachfolgenden Hysterektomie ein Karzinom. In unserem Krankengut von 42 Patientinnen war dies zweimal der Fall. Einmal zeigte sich sogar eine Invasion des Myometrium. In vier Fällen ergaben sich höhergradige Atypien, die im Abradat nicht erfaßt wurden.

Als mögliche Ursachen kommen in Frage:

1. Der Operateur hat das Karzinom mit seiner Curette nicht erreicht.
2. Der Pathologe hat das Karzinom übersehen.
3. Das Karzinom hat sich in der Zeit zwischen Abrasio und Uterusextirpation neu entwickelt.

ad 1. Abgesehen von einer nicht sorgfältig genug ausgeführten Operation kann sich das Karzinom aber auch in einem unerreichbaren Winkel des Uterus gebildet haben, beispielsweise hinter einem submukösen Myom oder im Tubenwinkel. Mit der Curette soll nur die Lamina functionalis entfernt werden. Karzinomatöse Zellen können aber auch nur in der Basalis vorliegen. Einige Autoren fanden die stärker atypischen hyperplastischen Drüsen vornehmlich in den tieferen Schichten der Uterusschleimhaut (3, 35, 48).

ad 2. Beutler (1) schildert zwei Fälle, bei welchen erst eine minutiöse Nachuntersuchung der histologischen Präparate ein ursprünglich übersehenes Karzinom zum Vorschein brachte. Allerdings ist diese Gefahr bei Vorliegen einer adenomatösen Hyperplasie gering, da der Pathologe durch den präkanzerösen Charakter dieser Veränderung schon vorgewarnt ist.

ad 3. Es ist nicht bekannt, wie schnell sich ein hochdifferenziertes Adenokarzinom des Endometriums entwickelt. Trotzdem erscheint mir die Wahrscheinlichkeit größer, daß bei

kurzem Abstand, bei unseren Fällen 8 bzw. 15 Tage, zwischen Abrasio und Hysterektomie das Karzinom schon vorlag, und nur nicht erfaßt wurde. Gleiches gilt sinngemäß für die Entdeckung höhergradiger Atypien in den beiden Fällen mit einem Zeitunterschied von 13 bzw. 14 Tagen.

Die Nichterfassung von Karzinomen in der Abrasio generell und bei Vorliegen hyperplastisches Endometriums im Speziellen wird in der Literatur häufiger beschrieben:

Telinde (49) berichtet über 13 Fälle mit den Curettagediagnosen adenomatöse bzw. proliferative Hyperplasie, wobei sich in 11 Fällen bei der sofortigen Hysterektomie ein Karzinom, fünfmal sogar mit eindeutiger Invasion des Myometriums zeigte.

Copenhaver (9) fand von 23 Patientinnen mit atypischer Hyperplasie fünfmal innerhalb von 10 Tagen ein invasives Karzinom im Uteruspräparat. Bei 12 Karzinompatientinnen von Campbell und Barter (7) lag die Curettagediagnose atypische Hyperplasie in 50% vier Monate, einmal aber nur eine Woche zurück.

Tavassoli und Kraus (47) fanden in 25% von 48 Patientinnen mit atypischer Hyperplasie in der 3-257 Tage (aber nur in 6 Fällen über 90 Tagen) danach ausgeführten Hysterektomie ein Karzinom. Wentz (52) erwähnt 150 Adenokarzinomfälle, wobei in der diagnostischen Curettage vorher in 6,7% nur eine "dysplastische endometriale Läsion" gefunden wurde.

Von 162 Endometriumkarzinomen waren in der Untersuchungsserie von Butler (5) die vorausgegangenen Curettagen in 5,5% negativ. Fischer und Gad (14) fanden in 67% der als hochgradige Hyperplasia adenomatosa bezeichneten Fälle in der folgenden Hysterektomis eine Invasion des Myometriums mit Karzinomzellen.

Die letzten drei Autoren geben leider keine genauen Zeiträume zwischen den beiden Eingriffen an.

Weitere Einzelfälle finden sich bei Speert (45) und Simsen (43). Kaiser (24) schätzt die Rate der in der Abrasio nicht erfaßten Karzinome bei Blutungsunregelmäßigkeiten auf 1-2%.

Diesen Berichten stehen die Mitteilungen von Kistner (37) und Bühl (3) gegenüber, die bei 200 bzw. 14 Fällen von Carcinoma in situ in der kurz darauffolgenden Hysterektomie kein einziges invasives Karzinom fanden.

Die "vollständige" Abrasio ist mit einer gewissen Fehlerquote, ein Karzinom nicht zu erfassen, behaftet. Diese kommt deutlicher zum Tragen bei höherer Wahrscheinlichkeit, daß ein Karzinom vorliegt, wie dies bei adenomatös-hyperplastischen Veränderungen des Endometriums der Fall ist.

4) Weiterer Verlauf der primär nicht hysterektomierten Fälle.

Primär wurden 35 Patientinnen nicht hysterektomiert (oder bestrahlt). In 10 Fällen wurde 3 Wochen bis 6 Monate später eine Kontrollcurettage durchgeführt. Von all diesen Patientinnen wies die überwiegende Mehrheit eine adenomatöse Hyperplasie ohne Atypie (n=22) oder mit geringer Atypie (n=9) auf. Von diesen konnten wir in 24 Fällen Informationen über das weitere Schicksal erhalten. Der Beobachtungszeitraum betrug 2 - 6,5 Jahre nach der Erstdiagnose einer adenomatösen Hyperplasie. Nur bei einer Patientin wurde 22 Monate später erneut eine adenomatöse Hyperplasie ohne Atypie nachgewiesen.

Dieser Teil unserer Ergebnisse entspricht im Ansatz einer prospektiven Studie, wie sie von anderen Autoren zur Abschätzung der Entartungsfrequenz durchgeführt wurde. Allerdings ist unser Zahlenmaterial nur für die leichten Formen der adenomatösen Hyperplasie repräsentativ.

Für eine adenomatöse Hyperplasie mit höhergradiger Atypie und längerem Beobachtungszeitraum bei konservativer Therapie findet sich in unserem Krankengut nur ein einziger Fall. Die Histologie der Erstcurettage beurteilte der Pathologe folgendermaßen:

" Es handelt sich um eine ausgeprägte glanduläre und adenomatöse Hyperplasie des Endometriums mit zum Teil ausgeprägten Epithelotypen, unspezifischer Entzündung und intravasaler Thrombusbildung.

In der Postmenopause wäre der Befund hochgradig verdächtig auf ein adenopapilläres Karzinom des Endometriums. Aufgrund des jugendlichen Alters der Patientin, der klinischen Angaben und der nicht eindeutig nachweisbaren Infiltration handelt es sich wohl eher um eine sog. juvenile adenomatöse bzw. glanduläre Hyperplasie des Endometriums mit schweren Atypien, die angeblich gut auf eine Gestagen-Therapie anspricht, wobei durchaus die Möglichkeit besteht, daß ursprünglich ein hormonproduzierender Tumor der Ovarien besteht ".

Nach der Entlassung in hausärztliche Kontrolle wurde die Patientin entsprechend behandelt. Trotzdem mußte nach 12 Monaten ein invasiv wachsendes Adenokarzinom des Endometriums festgestellt werden.

Die Erfahrung, daß etwa ab dem Bild der adenomatösen Hyperplasie mit mittelgradiger Atypie die Entartungswahrscheinlichkeit sprunghaft steigt, teilen wir mit anderen Autoren, wie sie in prospektiven Untersuchungen gefunden wurde.

Campbell und Barter (7) unterteilen die atypische Hyperplasie in drei Schweregrade. Sie verglichen die histologischen Diagnosen der Curettage mit der drei Monate bis drei Jahre später durchgeführten Hysterektomie bei 72 Patientinnen. Dabei ergaben sich in 11 Fällen (15%) schwerwiegendere hyperplastische Veränderungen und in 12 Fällen (17%) ein Endometriumkarzinom. Bei ihrem Typ I, der am wenigsten atypischen Form, fanden sich nur in 2 von 7 Fällen eine Progredienz, in keinem Fall ein Karzinom. Gusberg und Kaplan (20) analysierten 101 Patientinnen mit adenomatöser Hyperplasie, davon 30 mit geringer, 56 mit mäßiger und 15 mit ausgeprägter Veränderung. Acht dieser Patientinnen entwickelten ein Adenokarzinom. Unter Berücksichtigung der Pa-

45

tientinnen, die sie aus den Augen verloren haben, errechneten die Autoren ein kumulatives Risiko der Patientinnen mit adenomatöser Hyperplasie nach 10 Jahren ein Endometriumkarzinom zu bekommen von etwa 30%. Aus den Fällen mit geringer (mild) adenomatöser Hyperplasie entwickelte sich später kein Karzinom. In drei Fällen (10%) wiederholten sich die Blutungen.

Mühlnickel und Link (32) beobachteten bei 97 Patientinnen mit adenomatöser Hyperplasie in 6,9% des Schweregrads I und in 14% des Schweregrads II sowie in 24% des III. Schweregrads einen progredienten Verlauf in einer späteren Kontrollabstrasio oder Hysterektomie. Dabei entwickelte sich in 2 Fällen des Schweregrads II und in 6 Fällen des Schweregrads III nach 6 Wochen bis ein Jahr ein Karzinom. Bezogen auf das Gesamtkollektiv erkrankten 8,25% der Patientinnen mit adenomatöser Hyperplasie an einem Karzinom, vom Schweregrad I aber in keinem Fall. Hier-von bildeten sich in 62% die hyperplastischen Veränderungen zurück.

Andere Untersucher fanden jedoch auch bei adenomatösen Hyperplasien mit geringen Atypien eine nicht unerhebliche Entartungsrate.

Wentz (52) nahm in seine Studie Patientinnen auf, bei denen bei 2 im Abstand von 8 Wochen durchgeführten Curettagen der gleiche Befund einer endometrialen Hyperplasie ermittelt wurde. Je nach Schweregrad der Hyperplasie erkrankten die Patientinnen in unterschiedlichem Prozentsatz nach 2 bis 8 Jahren an einem invasivem Karzinom. Bei adenomatöser Hyperplasie in 26,7% (von 75 Patientinnen, bei atypischer Hyperplasie in 81,8% (von 22 Patienten) und in 100 % beim Carcinoma in situ (18 Fälle).

Anmerkung: Diese hohen Zahlen sind vielleicht dadurch bedingt, daß Wentz nur Patienten mit persistierenden Veränderungen aufgenommen hat.

Sherman und Brown (44) fanden in einer ähnlichen Studie nach 2 bis 18 Jahren bei 22,1% (von 113 Patientinnen) mit adenomatöser Hyperplasie, bei 57,1% (von 91 Patienten) mit atypischer Hyperplasie und bei 58,5% (von 12 Patientinnen) mit Carcinoma in situ ein Endometriumkarzinom. Dabei waren allerdings 5 der Carcinoma in situ-Patientinnen mit Progesteron behandelt worden. Bei vier bildeten sich die pathologischen Veränderungen zurück. Es waren nur Patientinnen über dem 50. Lebensjahr erfaßt worden.

Ob diese unterschiedlichen Ergebnisse durch unterschiedliche Diagnosekriterien bedingt sind, läßt sich kaum beurteilen.

In der pathologischen Beurteilung des Curettagebefundes unserer jugendlichen Patientin mit adenomatöser Hyperplasie und hochgradigen Atypien (vgl. S.32) kommt zum Ausdruck, daß ein histologisches Bild aus dem direkten Grenzbereich von adenomatöser Hyperplasie und hochdifferenziertem Karzinom in der Zeit der vollen Geschlechtsreife eher als Hyperplasie zu bezeichnen sei als in der Postmenopause. Dies impliziert die größere Neigung eine konservative Therapie durchzuführen. Obwohl diese Ansicht weitverbreitet ist (vgl. Dallenbach-Hellweg (11) und Therapieempfehlungen) widerspricht das Schicksal unserer Patientin dieser Auffassung ebenso wie die Ergebnisse von Chamlian und Taylor (8). Sie verfolgten 97 Patientinnen im Alter von 15 - 35 Jahren mit der Diagnose einer adenomatösen oder atypischen Hyperplasie. Bei 14% entwickelte sich 1 - 14 Jahre nach der initialen Diagnose ein Adenokarzinom. Bei den meisten Patientinnen persistierten die Veränderungen: nur bei 25% fand sich eine Rückbildung zu normalem Endometrium. 25% hatten sclerzystische Ovarien. Hiervon entwickelte sich bei dreien ein Karzinom. Nur 21% all dieser Frauen bekamen ein Kind.

5) Therapieempfehlungen

a) In der Literatur

Die meisten Autoren (9,11,15,16,21,23,26,27,28,30,47,44,52) sind sich einig, daß in der Postmenopause eine adenomatöse oder atypische Hyperplasie bzw. ein Carcinoma in situ eine Indikation für eine Hysterektomie ist. Einige (9,15,16,44) empfehlen in diesem Alter die zusätzliche bilaterale Salpingo-oophorektomie.

Bei Vorliegen einer medizinischen Kontraindikation zur Uterus-extirpation führt Hertig (21) eine Karzinombestrahlung durch. In diesen Fällen wird aber auch eine Gestagentherapie favorisiert (11,16,27). Beispielhaft sei der Vorschlag von Dallenbach-Hellweg beschrieben:

Dreimal 250 mg Progesteron pro Woche bis zum Erreichen der "starren Sekretion" des Endometriums. Hierunter ist ein Drüsenatrophie bei Dezidualisierung des Stromas zu verstehen. In Abständen von 2-3 Monaten soll eine Abrasio zur Kontrolle durchgeführt werden.

Copenhaver (9) will die endgültige Therapie bei durch exogenen Östrogeneinfluß induzierten hyperplastischen Veränderungen des Endometriums von einer Kontrollcurettage drei Monate nach Absetzen der Medikamente abhängig machen. Ähnlich verfährt Østergaard (37). Bei Persistenz der adenomatösen Hyperplasie nach Absetzen exogener Östrogene erklärt er diese als maligne Hyperplasia adenomatosa und führt eine Hysterektomie durch. Mühlnickel und Link (32) warten generell erst das Ergebnis einer zweiten Curettage nach 8-12 Wochen ab. Nur bei einer Persistenz oder Progredienz des Atypiegrads indizieren sie die Hysterektomie. Bei Rückbildung des Befunds kontrollieren sie die Patienten in zweimonatigen Abständen bis sich kein Anhalt mehr für eine "atypische Hyperplasie" mehr findet.

Kontroverser ist die Diskussion über die einzuschlagende Therapie bei Patientinnen, die sich im gebärfähigen Alter befinden. Einige Autoren empfehlen auch bei jüngeren Frauen mit atypischer adenomatöser Hyperplasie die Hysterektomie (7,10,28,30), zumindest bei Persistenz der Veränderungen (52). Mühlnickel und Link (32) geben ihren Patientinnen vom 16.-25. Tag post menstruationem in den Monaten vor der Kontrollcurettage Gestagene. Ansonsten verfolgen sie das gleiche Schema wie in der Postmenopause.

Gore und Hertig (16) und andere (8,23,24,27,44) halten in der Prämenopause eine "übereilte" Hysterektomie nicht für notwendig, und empfehlen vielmehr bei den häufig anovulatorischen Patientinnen eine "Zyklussanierung". Je nach zugrundeliegender Ursache wird ein Therapieversuch mit Cortison (8,27,46), Gonadotropinen (46), Clomipren (16,27,44,46) oder eine Keilresektion der Ovarien (8,11,16,25,27,44,46) vorgeschlagen.

Viele Autoren halten in der Prämenopause auch eine Therapie mit Gestagenen für erfolgversprechend (8,11,16,25,27,32,44). Die Indikation wird allerdings zum Teil auf einfache, nicht atypische adenomatöse Hyperplasien beschränkt (44).

Eichner (13) hat aber bei allen seinen mit Gestagenen behandelten Patientinnen in der Prämenopause ein Rezidiv der adenomatösen Hyperplasie 6 Wochen bis 3 Monate nach Absetzen der Medikamente beobachtet, und lehnt diese Therapie deshalb ab. Auch Wentz (52) erklärt, daß der Langzeiteffekt dieser Therapie noch nicht gezeigt wurde.

Viele Autoren weisen ausdrücklich daraufhin, daß ein konservativer Therapieversuch nur bei sorgfältiger Überwachung und Kontrolle der Patientinnen durch erneute Gewinnung endometrialen Gewebes gerechtfertigt ist. Zumindest hat bei Wiederauftreten von unregelmäßigen Blutungen eine sofortige Curettage zu erfolgen (7). Bei Versagen einer konservativen Therapie in der Prämenopause oder bei nicht gewährleisteter Überwachung wird allgemein zumindest die einfache Hysterektomie empfohlen.

b) Aus eigener Erfahrung

- ba) Es ist notwendig, daß Pathologen untereinander und mit dem Kliniker eine gemeinsame Sprache sprechen. Solange weltweit noch keine Einheitlichkeit herrscht, ist zumindest regional eine solche anzustreben. Bei strittigen Fällen und weiterreichenden differentialtherapeutischen Entscheidungen ist die intensive Rücksprache mit dem Pathologen und gegebenenfalls die Heranziehung eines speziell auf diesem Gebiet erfahrenen Pathologen zu veranlassen.
- bb) Da Patientinnen, besonders in der Postmenopause, mit adenomatöser Hyperplasie ein erhöhtes Entartungsrisiko aufweisen, ist zumindest bei Vorliegen von mittelgradigen Atypien als definitive Therapie eine Hysterektomie anzustreben.
- bc) Entschließt man sich zu einem konservativen Therapieversuch, so ist eine sorgfältige Kontrolle mit sofortiger Abrasio bei erneuten Symptomen als Vorbedingung notwendig.

VI. Zusammenfassung

In einem Kollektiv von 1382 Curettagen, die wegen Blutungsunregelmäßigkeiten (außer Schwangerschaftsbedingten) durchgeführt wurden, fanden sich 79 Fälle mit adenomatöser Hyperplasie ohne Atypie, mit Atypie unterschiedlichen Grades sowie mit fraglichem Übergang in ein hochdifferenziertes Adenokarzinom. 42 Patientinnen wurden 6 - 197 Tage später hysterektomiert. Die Curettage - sowie Hysterektomiepräparate dieser Fälle wurden von demselben Pathologen ohne Kenntnis der Vorbefunde, nachbefundet und mit den Routinediagnosen verglichen. Bei den Curettagepräparaten ergaben sich gröbere Abweichungen in 25%, bei den Hysterektomien in 17% der Fälle. Die Problematik im direkten Grenzbereich zwischen hochgradiger adenomatöser Hyperplasie und hochdifferenzierten Karzinom zu unterscheiden, wird anhand der Literatur ebenso diskutiert wie die Uneinheitlichkeit der Nomenklatur als Ursache für die Abweichungen in der Diagnostik.

Die Curettagebefunde werden mit den Hysterektomiediagnosen bei Benützung der Zweitbeurteilung verglichen. In 6 von 31 Fällen fand sich in der Hysterektomie eine stärkergradige Veränderung. Zweimal war bei kurzem Zeitraum zwischen den Eingriffen in der Curettage ein Karzinom nicht erfaßt worden, sowie einmal eine hochgradige Atypie. In den Curettagen lag in allen drei Fällen eine adenomatöse Hyperplasie mit mittelgradiger Atypie vor. In 2 Fällen ergab sich aus einer adenomatösen Hyperplasie ohne Atypie eine mit mittelgradiger Atypie bei längerem Zeitraum zwischen den Eingriffen. Die möglichen Ursachen für diese Befunde werden diskutiert und mit den Erfahrungen der Literatur verglichen.

33 Patientinnen wurden nicht primär hysterektomiert, sondern direkt oder nach einer Kontrollcurettage in hausärztliche Überwachung entlassen. Davon lag in 31 Fällen eine adenomatöse Hyperplasie ohne bzw. mit geringer Atypie vor. Von 25 Patientinnen

konnten wir Näheres über ihr weiteres Schicksal erfahren. Nur einmal wurde später erneut eine adenomatöse Hyperplasie ohne Atypie entdeckt.

Bei einer Patientin mit adenomatöser Hyperplasie und hochgradigen Atypien, die wegen ihres Alters (31 Jahre) mit Gestagenen behandelt wurde, traten weiter Blutungen auf, die letztlich 12 Monate später zur Diagnose eines invasiv wachsenden hochdifferenzierten Adenokarzinom des Uterus führten.

Die Therapieempfehlungen der Literatur und unsere Vorstellungen zum Vorgehen bei adenomatösen Hyperplasien werden dargestellt.

VII. Die mikroskopischen Erscheinungsbilder

1. Die Endometriumhyperplasien

Aus vielen Präparaten läßt sich ein histologisches Kontinuum von normal proliferierender Uterusschleimhaut über ein Spektrum von Hyperplasien bis zum hochdifferenzierten Adenokarzinom und weiter zu undifferenzierten Karzinomen beschreiben(29).

Die pathologischen Bilder sind sowohl durch strukturell-drüsenarchitektonische Veränderungen als auch durch die zunehmende Dedifferenzierung des Drüsenepithels charakterisiert.

a) Drüsenarchitektonische Veränderungen

Die einfachste Abweichung von normal proliferierenden Endometrium kommt durch starke Stromavermehrung zustande. Man stellt sich vor, daß hierdurch Drüsenausgänge verschlossen werden, worauf sie sich zystisch ausweiten. Ohne gleichzeitig vorliegende epitheliale Unregelmäßigkeiten wie Zellatypien oder Schichtung wird diese Form meist als glandulär-zystische Hyperplasie bezeichnet.

Davon abzugrenzen sind die adenomatösen Hyperplasien. Die Drüsen beginnen sich zu verzweigen. Über Doppelung und seitliches Aus sprossen von Tochtergängen ergeben sich komplexe Bilder. Die Drüsen sind im normalen Endometrium einfache Schläuche, die sich nur in der Sekretionsphase spiralförmig drehen. Die verhältnismäßig geringere Vermehrung des Stromas führt zu einer dichteren Lagerung der Drüsen. Im Extremfall liegen sie "Rücken am Rücken", nur mehr von einem kaum erkennbaren Streifen Bindegewebe getrennt. Papilläre Einstülpungen in das Lumen treten auf. Diese haben immer einen bindegewebigen Kern, obwohl auf Tangentialschnitten ein cribriformes (Bildung von Pseudodrüsen ohne bindegewebigen Kern) Muster artifiziell entstehen kann.

Auf zweidimensionalen Schnittbildern ist der gemeinsame Ursprung aus einem Muttergang oft nicht erkennbar. Doch Serienschnitte zeigen dies.

b) Epitheliale Veränderungen

Die normal proliferierende Drüse wird von einschichtigen zylindrischen Zellen mit länglichen Kernen ausgekleidet. Bei den adenomatösen Hyperplasien kann man daneben Mehrreihigkeit (Pseudoschichtung) sowie unterschiedliche Grade echter Mehrschichtigkeit finden.

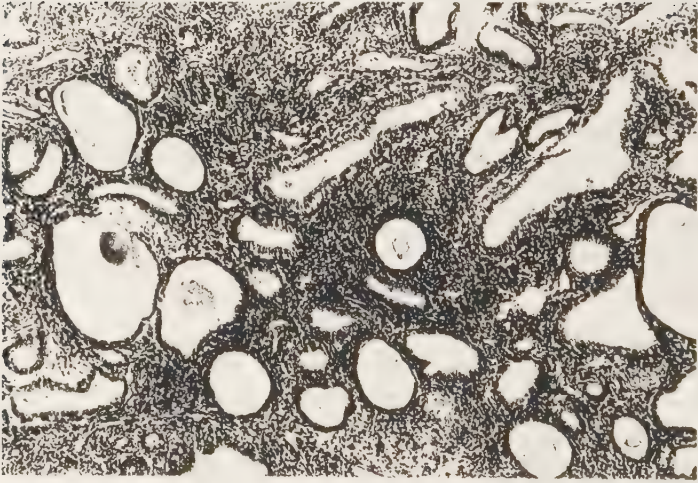
Die streng radiale Anordnung der Zellen weicht einer mehr zufälligen. Zytologische Abnormalitäten zeigen sich durch eine zunehmende Rundung der Kerne, prominenter Nukleoli, unregelmäßige Kernmembran, Verklumpung des Chromatin sowie in der Tendenz des Zellplasmas sich mit Eosin stärker anzufärben. Normale Mitosefiguren sind fast immer in wechselnder Häufigkeit vorhanden.

2) Das hochdifferenzierte Adenokarzinom des Endometrium

Hochdifferenzierte Adenokarzinome der Uterusschleimhaut sind sowohl durch architektonische als auch zytologische Abnormalitäten gekennzeichnet. Extreme epitheliale Schichtung der stark verzweigten Drüsen führt zu einem echten cribriformen Muster. Die Drüsen lassen sowohl zwischen sich als auch in papillären Einstülpungen einen Stromakern vermissen. Die Tumorzellen liegen übereinander in zufällig aufgeschichteten Haufen vor. Das wenige Zytoplasma ist entweder klar und farblos oder eosinophil. Die Nuklei sind meist rund und haben ein grobscholliges Chromatin. Die Zellen unterscheiden sich untereinander ebenso wie ihre Kerne zum Teil erheblich in Form und Größe. Mitosefiguren finden sich immer und können abnormal sein. Neben Leukozyten und zellulärem Debris in den Drüsenlumina finden sich oft auch größere Areale mit nekrotischem Tumorgewebe.

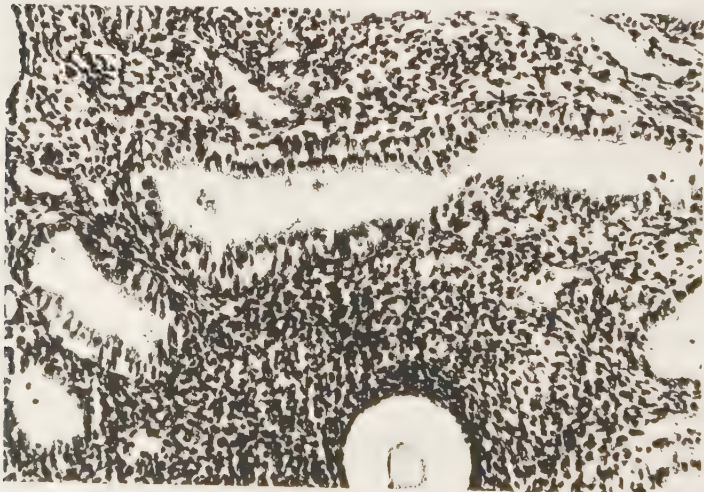
3) Bildteil

Adenomatöse Hyperplasie ohne Atypie



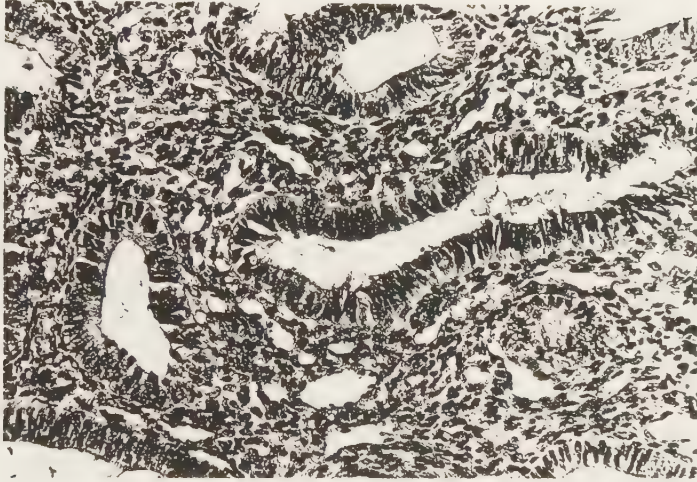
V: 100

In der linken unteren Bildhälfte:
ruhende glandulär-zystische Hyperplasie

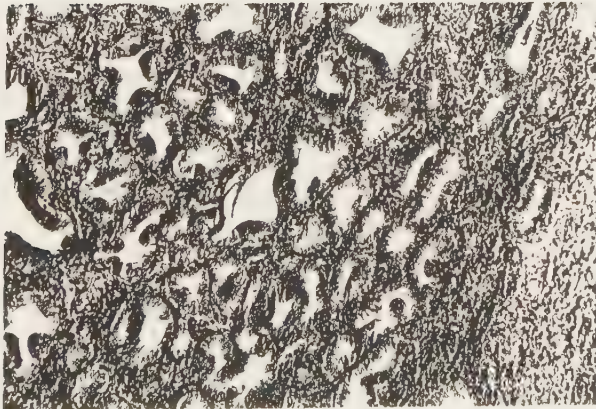


V: 250

Adenomatöse Hyperplasie mit geringer Atypie

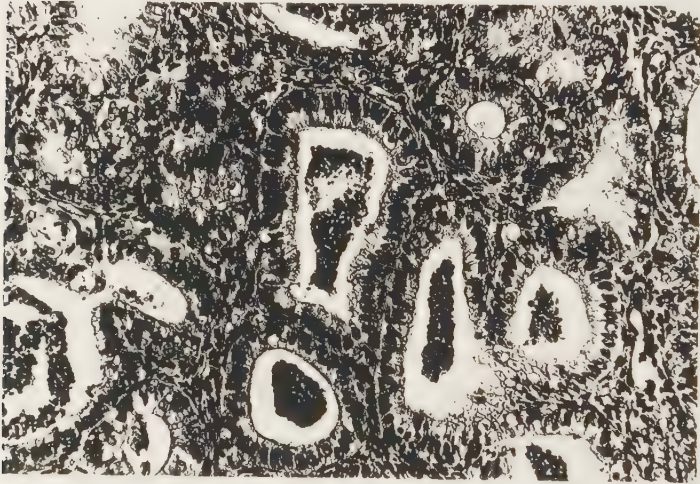


V: 250

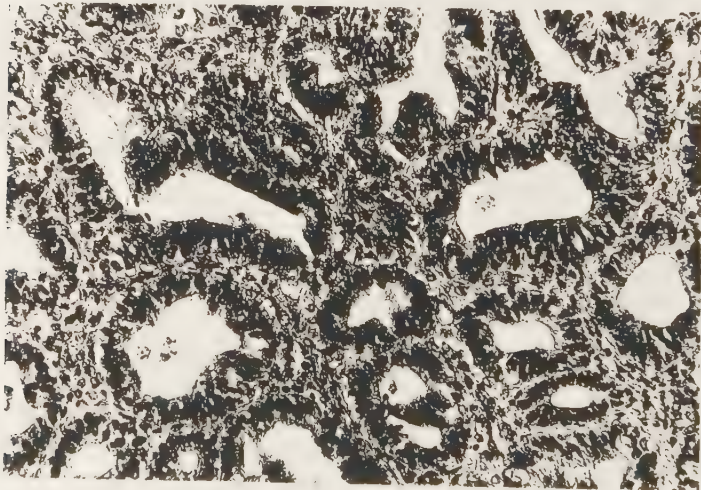


V: 100

Adenomatöser Hyperplasie mit mittelgradiger Atypie

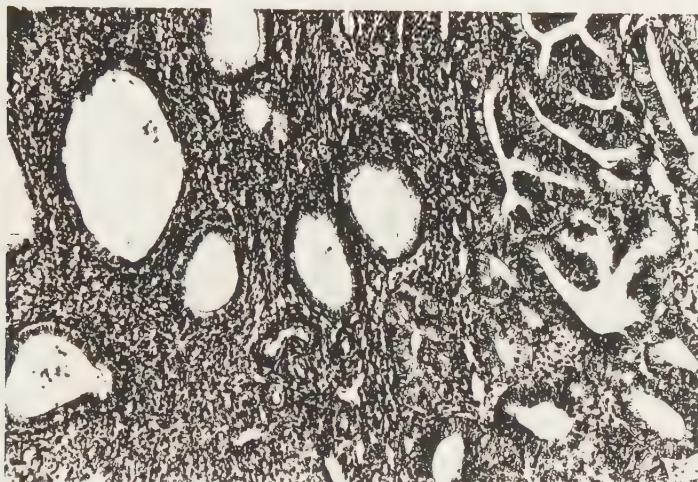


V: 250



V: 250

Adenomatöse Hyperplasie mit hochgradiger Atypie



V: 100

Linker Bildteil: glandulär-zystische Hyperplasie



V: 400

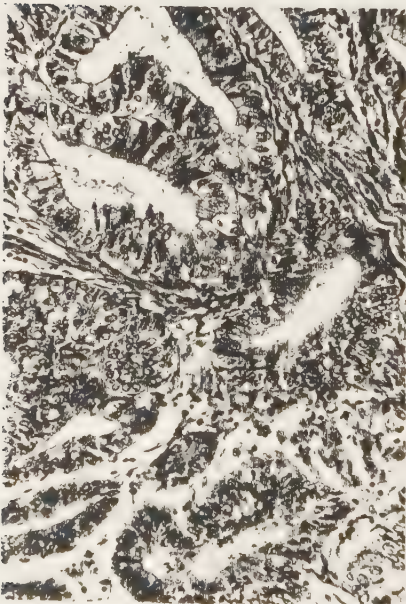
Bei einer 13 Tage zuvor ausgeführten Abrasio ergab sich eine adenomatöse Hyperplasie mit mittelgradiger Atypie (2.Bild auf der vorhergehenden Seite)

Beispiel für ein in der Abrasio nicht erfaßtes Karzinom

Curettage: adenomatöse Hyperplasie mit mittelgradiger Atypie



Hysterektomie (15 Tage später): hochdifferenziertes Adenokarzinom
mit Infiltration des inneren Myometriumgürtels



VIII. Literaturverzeichnis

- 1 Beutler H.K., Dockerty M.B.,
Randall L.M. Precancerous lesions of the
endometrium
Amer.J.Obstet.Gynecol.86:433-443,
1963
- 2 Boquoi E., Ebner H. Der Einfluß von Gestagenen auf das
Endometrium und die Tumorentwicklung
im Corpus uteri der Maus nach Einlage
von 20-Methylcholanthren
Arch.Gynäkol.215:285-297,1973
- 3 Buehl I.A., Vellios F. Carcinoma in situ of the endometrium
Carter J.E., Huber C.P. Amer.J.Clin.Path.42:594-601,1964
- 4 Burch J.C. Diskussionsbeitrag zu Histogenesis
of endometrial carcinoma
Ann.Surg.159:986,1964
- 5 Butler E.B. The early diagnosis of cancer of
the endometrium
Clin. in Obstet.and Gynecol.
3:389-406,1976
- 6 Cullen T.S. Cancer of the uterus-its pathology,
symptomatology, diagnosis and treat-
ment
1st ed. Philadelphia, W.B.Saunders
Co. 1900
- 7 Campbell P.E., Barter R.A. The significance of atypical endo-
metrial hyperplasia
J.Obstet.Gynecol.Brit.Comm.68:668-672,
1961
- 8 Chamlian D.L., Taylor H.B. Endometrial hyperplasia in young women
Obstet.Gynecol.36:659-666,1970
- 9 Copenhaver E.D. Atypical endometrial hyperplasia
Obstet.Gynecol.13:264-268,1959

- 10 Crissman J.D., Azoury R.S.,
Barnes A.E., Schellhas H.F. Endometrial cancer in women 40
years of age and younger
Obstet.Gynecol.57:699-704,1980
- 11 Dallenbach-Hellweg G. Adenomatöse Hyperplasien von Korpus-
endometrium und Endozervix-Zur Ent-
stehung, Dignität und Therapie
Fortschr.Med. 94:256-263, 1976
- 12 Dallenbach-Hellweg G.,
Schmidt-Matthiesen H. Nomenklaturdiskussion: Hyperplasien,
Präkanzerosen und Karzinome des Endo-
metrium
Der Pathologe 5: 58-59, 1984
- 13 Eichner E. Diskussionsbeitrag zu
Carcinoma of the endometrium in pre-
menopausal women
Amer.J.Obstet.Gynecol.104:662,1969
- 14 Fischer S., Gad C. Diagnostiske problemer ved adenomatos
hyperplasi og karcinom i endometriet
Ugeskr Laeger 136:30,1973
- 15 Frick H.C. Management of noninvasive cancer of
the endometrium
Surg.Clin.N.Amer.58/1:61-64, 1978
- 16 Gore H., Hertig A.T. Carcinoma in situ of the endometrium
Amer.J.Obstet.Gynecol.94:134-155,1966
- 17 Gordon M.D., Reagan J.W.,
Finkle W.D., Ziel H.K. Estrogen and endometrial cancer-an
independant pathology review suppor-
ting original risk estimate
N.Engl.J.Med.297/11:570-571, 1977
- 18 Gray L.A., Barnes M.L. Histogenesis of endometrial cancer
Ann.Surg.159:976-986, 1964
- 19 Gray L.A., Robertson R.W., Atypical endometrial changes asso-
ciated with carcinoma
Gynecol.Oncol.2:93-100,1974

- 20 Cusberg S.B., Kaplan A.L. Precursors of corpus cancer IV:
Adenomatous hyperplasia as stage 0
carcinoma of the endometrium
Amer.J.Obstet.Gynecol.87:662-676, 1963
- 21 Hertig A.T., Sommers S.C., Bengloff H. Genesis of endometrial carcinoma III-
carcinoma in situ
Cancer 2: 964-971, 1949
- 22 Husslein H., Schüller E. Korpukarzinom in der Geschlechtsreife
Arch.Gynäkol. 182:125-130, 1952
- 23 Held E. Carcinoma corporis uteri
S.Karger Verlag 1973
- 24 Kaiser R. Primäre Hormonbehandlung oder Abrasio
bei pathologischen uterinen Blutungen
Münch.med.Wochenschr.
- 25 Kaufmann R.H., Abbott J.P., Wall J.A. The endometrium before and after wedge
resection of the ovaries in the Stein-
Leventhal syndrome. Reversibility of
atypical endometrial hyperplasia.
Amer.J.Obstet.Gynecol.77:1271-1275, 1959
- 26 Kempson R.L., Pokorny G.E. Adenocarcinoma of the endometrium in
women aged forty and younger
Cancer 21:650-662, 1968
- 27 Kistner R.W. The effects of progestational agents on
hyperplasia and carcinoma in situ of
the endometrium
Int.J.Gynecol.Obstet. 8:561-572, 1970
- 28 Kurmann R.J., Norris H.J. Evaluation of criteria for distinguishing
atypical hyperplasia from well-different.
carcinoma
Cancer 49: 2547-2559, 1982
- 29 Kurmann R.J., Norris H.J. Endometrial hyperplasia and carcinoma
(Kapitel 13) in
Pathology of the Female Genital Tract
ed.by Ancel Blaustein, Springer Verlag
2nd. ed., 1982

- 30 Marzotko F., Cilensek M. Zur Frage der wiederholten Abrasio
im Rahmen der Diagnostik des Carcinoma
corporis uteri
Zbl.Gynäkol. 95: 1551-1555, 1973
- 31 Merriam J.C., Easterday C.L.
Mc Kay D.G., Hertig A.T. Experimental production of endometrial
carcinoma in the rabbit
Obstet.Gynecol. 16: 253-262, 1960
- 32 Mühlnickel D., Link M. Die atypische Hyperplasie des Endo-
metriums-ihre prognostische Tendenz
und Therapie
Zbl.Gynäkol. 102:138-145,1980
- 33 Müller J.H., Keller M. Atypische Proliferationserscheinungen
des Endometriums und ihre Beziehung
zum manifesten und latenten (Stad.O)
Korpuskarzinom
Gynaecologia 144: 31-39, 1957
- 34 Norris H.J., Taylor H.B. Prognosis of granulosa-theca tumors
of the ovary
Cancer 21: 255-260, 1968
- 35 Novak E.R., Woodruff J.D. Novak's Gynecologic and Obstetric
Pathology
Saunders Company, 1974
- 36 Ortner A., Klammer J.
Sattler K. Zur Epidemiologie des Endometrium-
Karzinoms
Geburtshilfe und Frauenheilkunde
40: 623-634, 1980
- 37 Østergaard E. Malignant and pseudomalignant hyper-
plasia adenomatosa
Acta obstet. et gynecol.scand
53: 97-102, 1974
- 38 Payne F.L. The clinical signifacance of endo-
metrial hyperplasia
Amer.J.Obstet.Gynecol.34: 762-775, 1937
- 39 Poulsen H.E., Taylor C.W.,
Sobin L.H. Histological typing of female genital
tract tumors
World Health Organisation, Geneva 1975

- 40 Reiffenstahl G.R., Platzer W. Die vaginalen Operationen
Urban und Schwarzenberg Verlag, 1974
- 41 Ritzmann H., Hillemanns H.G. Die Hyperplasieformen des Endometriums
und ihre Beziehung zum Endometrium-
Karzinom
Arch.Gynäkol. 223: 345-356, 1977
- 42 Runnel W., Dördelmann P. Histologische Diagnosen aus Abrasions-
Hetwigk K. material
Münch.med.Wochenschr.112: 937-942, 1970
- 43 Simsen D.A., Shirts S.R. Endometrial findings in asymptomatic
Howard F., Sims J., Hall J.M. postmenopausal women on exogenous
estrogens
Gynecol.Oncol. 11: 56-63, 1981
- 44 Sherman A.J., Brown S. The precursor of endometrial carcinoma
Amer.J.Obstet.Gynecol. 135:947-956, 1979
- 45 Speert H. The premalignant phase of endometrial
carcinoma
Cancer 5:927-944, 1952
- 46 Steiner G.F., Kistner R.W. Histological effects of progestins on
Craig R.M. hyperplasia and carcinoma in situ of
the endometrium - further observations
Metabolism 14: 356-386, 1966
- 47 Tavassoli F., Kraus F.T. Endometrial lesions in uteri resected
for atypical hyperplasia
Amer.J.Clin.Path. 70/5: 770-779, 1978
- 48 Taylor H.C. Endometrial hyperplasia and carcinoma
of body of the uterus
Amer.J.Obstet.Gynecol. 23:309, 1932
- 49 Telinde R.W., Jones H.W. What are the earliest changes to
Galvin G.A. justify the diagnosis of endometrial
cancer ?
Amer.J.Obstet.Gynecol.66: 953-965, 1953
- 50 Tischendorf D. Vergleichende Untersuchungen zur Ur-
sache von azyklischen uterinen Blu-
tungen
Zbl.Gynäkol. 101:1393-1400, 1979

51 Vellios F.

Endometrial hyperplasia and carcinoma
in situ

Gynecol.Oncol. 2:152-161, 1974

52 Wentz B.W.

Progestin therapy in endometrial
hyperplasia

Gynecol.Oncol. 2: 362-367, 1974

IX. Schlußwort

N i x g w i e s w o a s m a n i a n e t .

Lebenslauf

Ich wurde am 13.9.1956 als erstes Kind des Max Klimmer (kaufmännischer Angestellter) und seiner Frau Ottilie Klimmer, geb. Stoiber (Hausfrau) in München geboren.

Im September 1963 trat ich in die Volksschule an der Walliser Straße ein. Im Herbst 1967 wechselte ich in das mathematisch-naturwissenschaftliche Erasmus Grasser Gymnasium, an dem ich 1975 das Abitur ablegte.

Anschließend begann ich mit dem Studium der Humanmedizin an der Ludwig Maximilians -Universität in München. Nach 13 Fachsemestern schloß ich im Mai 1982 das Studium mit dem Staatsexamen ab und erhielt die Approbation als Arzt.

Von Oktober 1982 bis Dezember 1983 leistete ich meinen Grundwehrdienst als wehrpflichtiger Truppenarzt in Oberviechtach ab.

Nach einer sechswöchigen vertretungsweisen Tätigkeit in der Kinderabteilung des Städtischen Krankenhauses in Rosenheim bin ich nunmehr seit Mitte Mai 1984 an der Kinderchirurgischen Klinik der Ludwig Maximilians-Universität bei Prof. Hecker beschäftigt.

